

NORME
INTERNATIONALE

ISO
10993-11

Première édition
1993-12-15

**Évaluation biologique des dispositifs
médicaux —**

Partie 11:

Essais de toxicité systémique
(standards.iteh.ai)

*Biological evaluation of medical devices —
Part 11: Tests for systemic toxicity*
<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/a501d88-0b3d-4166-8385-aca53749dce9/iso-10993-11-1993>



Numéro de référence
ISO 10993-11:1993(F)

Sommaire

	Page
1 Domaine d'application	1
2 Références normatives	1
3 Définitions	2
4 Prescriptions et recommandations relatives à l'échantillon d'essai	2
5 Méthode d'extraction à partir de dispositifs médicaux	3
6 Sélection de méthodes d'essai relatives à la toxicité systémique	4
7 Sélection de méthodes d'essai relatives à la pyrogénicité	7
8 Évaluation des résultats	7
9 Rapport d'essai	7

Annexe

A Adresses	8
------------------	---

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)
<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/a501df88-0b3d-4166-8385-aca53749dcc9/iso-10993-11-1993>

© ISO 1993

Droits de reproduction réservés. Aucune partie de cette publication ne peut être reproduite ni utilisée sous quelque forme que ce soit et par aucun procédé, électronique ou mécanique, y compris la photocopie et les microfilms, sans l'accord écrit de l'éditeur.

Organisation internationale de normalisation
Case Postale 56 • CH-1211 Genève 20 • Suisse

Imprimé en Suisse

Avant-propos

L'ISO (Organisation internationale de normalisation) est une fédération mondiale d'organismes nationaux de normalisation (comités membres de l'ISO). L'élaboration des Normes internationales est en général confiée aux comités techniques de l'ISO. Chaque comité membre intéressé par une étude a le droit de faire partie du comité technique créé à cet effet. Les organisations internationales, gouvernementales et non gouvernementales, en liaison avec l'ISO participent également aux travaux. L'ISO collabore étroitement avec la Commission électrotechnique internationale (CEI) en ce qui concerne la normalisation électrotechnique.

Les projets de Normes internationales adoptés par les comités techniques sont soumis aux comités membres pour vote. Leur publication comme Normes internationales requiert l'approbation de 75 % au moins des comités membres votants.

La Norme internationale ISO 10993-11 a été élaborée par le comité technique ISO/TC 194, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux*.

[ISO 10993-11:1993](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/iso/10993-11:1993)

L'ISO 10993 comprend les parties suivantes, présentées sous le titre général *Évaluation biologique des dispositifs médicaux*:

- *Partie 1: Lignes directrices pour le choix des essais*
- *Partie 2: Exigences concernant la protection des animaux*
- *Partie 3: Essais concernant la génotoxicité, la cancérogénicité et la toxicité sur la reproduction*
- *Partie 4: Choix des essais concernant les interactions avec le sang*
- *Partie 5: Essais de cytotoxicité — Méthodes in vitro (Publiée actuellement en anglais seulement)*
- *Partie 6: Essais concernant les effets locaux après implantation*
- *Partie 7: Résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène*
- *Partie 8: Investigations cliniques*
- *Partie 9: Dégradation des matériaux relative à l'évaluation biologique [Rapport technique]*
- *Partie 10: Essais d'irritation et de sensibilisation (DIS distribué en version anglaise seulement)*
- *Partie 11: Essais de toxicité systémique*
- *Partie 12: Préparation des échantillons et matériaux de référence*

- *Partie 13: Identification et quantification de produits de dégradation de polymères*
- *Partie 14: Identification et quantification de produits de dégradation de céramiques*
- *Partie 15: Identification et quantification de produits de dégradation de métaux et alliages revêtus et non revêtus*
- *Partie 16: Directives générales concernant la conception de l'étude toxicocinétique pour produits de dégradation et de solution des dispositifs médicaux*
- *Partie 17: Résidus de glutaldéhyde et de formaldéhyde dans des dispositifs médicaux stérilisés industriellement*

Des parties ultérieures concerneront d'autres aspects des essais biologiques.

L'annexe A de la présente partie de l'ISO 10993 est donnée uniquement à titre d'information.

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

[ISO 10993-11:1993](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/a501df88-0b3d-4166-8385-aca53749dcc9/iso-10993-11-1993)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/a501df88-0b3d-4166-8385-aca53749dcc9/iso-10993-11-1993>

Introduction

Lorsqu'un dispositif libère des constituants dans le corps, ceux-ci, s'ils sont présents en concentration suffisante, peuvent entraîner une toxicité systémique. La preuve clinique et expérimentale des effets systémiques dans ce domaine est extrêmement épars.

La présente partie de l'ISO 10993 fournit des méthodologies pour l'évaluation du potentiel de toxicité systémique des dispositifs médicaux. En outre, elle comporte des essais de pyrogénicité.

La toxicité systémique est une science expérimentale en cours de développement, et l'on s'attend à ce que chaque expert exerce, lors de la réalisation des essais, son jugement sur le choix, parmi les normes et autres documents, de la méthode la mieux adaptée à chaque dispositif. Il est supposé qu'en sélectionnant la méthode d'essai la plus appropriée dans cette liste, la (les) méthode(s) individuelle(s) peut (peuvent) devoir être adaptée(s) pour évaluer de manière plus appropriée le dispositif soumis à l'essai.

Il convient de se rappeler que l'essai de toxicité systémique subchronique et/ou chronique n'est pas toujours nécessaire pour évaluer un risque. Une telle évaluation peut être réalisée sur la base de mesures analytiques qualitatives et quantitatives afin d'évaluer l'exposition à d'éventuelles substances relargables provenant du dispositif.

Cette adaptation est intentionnelle étant donné la nature évolutive de la science et aussi parce qu'une rigidité excessive ou des spécifications trop détaillées des méthodes pourraient empêcher l'application de méthodes d'essai plus appropriées. Il est donc prévu d'appliquer le savoir-faire et le jugement toxicologiques pendant l'étude. Toutefois, il est également nécessaire, lorsque des modifications des méthodologies proposées sont mises en œuvre, que l'étude raisonnée soit pleinement expliquée et scientifiquement fondée. (Voir 6.4.)

Il est essentiel, lors de l'évaluation des résultats d'essais toxicologiques, de se rappeler les limitations et la variabilité potentielle des essais. De manière similaire, il peut ne pas toujours être approprié d'extrapoler les études animales à la situation qui prévaut chez l'homme. Bien que les essais in vivo soient conçus pour indiquer des risques possibles pour la santé, ces essais n'éliminent pas le besoin d'une surveillance et d'une observation continues chez l'homme.

Page blanche

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

ISO 10993-11:1993

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/a501df88-0b3d-4166-8385-aca53749dcc9/iso-10993-11-1993>

Évaluation biologique des dispositifs médicaux —

Partie 11: Essais de toxicité systémique

1 Domaine d'application

La présente partie de l'ISO 10993 fixe des méthodes d'évaluation du potentiel de toxicité systémique des dispositifs médicaux susceptibles de relarguer des constituants dans le corps. Elle comporte, en outre, des essais de pyrogénicité.

Les méthodes d'essai citées dans la présente partie de l'ISO 10993 sont issues de Normes internationales, de normes nationales, de directives et de réglementations. La présente partie de l'ISO 10993 concerne le produit proprement dit et/ou les substances relargables. Il est prévu que les essais intéressant les extraits ou les substances relargables soient effectués en choisissant des véhicules d'extraction appropriés permettant une extraction maximale de substances relargables, afin d'effectuer les essais biologiques.

2 Références normatives

Les normes suivantes contiennent des dispositions qui, par suite de la référence qui en est faite, constituent des dispositions valables pour la présente partie de l'ISO 10993. Au moment de la publication, les éditions indiquées étaient en vigueur. Toute norme est sujette à révision et les parties prenantes des accords fondés sur la présente partie de l'ISO 10993 sont invitées à rechercher la possibilité d'appliquer les éditions les plus récentes des normes indiquées ci-après. Les membres de la CEI et de l'ISO possèdent le registre des Normes internationales en vigueur à un moment donné.

ISO 10993-1:1992, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 1: Lignes directrices pour le choix des essais.*

ISO 10993-2:1992, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 2: Exigences concernant la protection des animaux.*

ISO 10993-3:1992, *Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 3: Essais concernant la génotoxicité, la cancérogénicité et la toxicité sur la reproduction.*

ANSI/ADA n° 41, *Biological Evaluation of Dental Materials.*

ASTM F 619:1986, *Practice for Extraction of Medical Plastics*, Vol. 13.01.

ASTM F 750:1987, *Practice for Evaluating Material Extracts by Systemic Injection in the Mouse.*

BS 5736: Part 5:1988, *Evaluation of medical devices for biological hazards — Part 5: Method of test for systemic toxicity; assessment of pyrogenicity in rabbits of extracts from medical devices.*

SN 119 800, *Évaluation biologique des matériaux dentaires*, Association suisse de normalisation.

Pharmacopée européenne XXII, 1990.

OCDE — *Lignes directrices pour les essais de produits chimiques.*

Journal officiel des Communautés européennes, 79/831.

Journal officiel des Communautés européennes, 84/449.

Journal officiel des Communautés européennes, 87/302.

US Code of Federal Regulation 1500.40: *Method of Testing Toxic Substances.*

US/EPA PB 86/108958.

US/EPA PB 89/124077.

US/FDA *Toxicological Principles for the Safety Assessment of Direct Food Additives*, 1982.

United States Pharmacopeia XXII: *Biological Reactivity Tests, In-Vivo*; The National Formulary XVII, Rockville, MD; Pharmacopeial Convention, 1990, pp. 1497-1500.

3 Définitions

Dans le cadre de la présente partie de l'ISO 10993, les définitions de l'ISO 10993-1 et les définitions suivantes s'appliquent.

3.1 véhicule d'extraction: Liquide à utiliser lors de l'extraction d'éléments relargables d'un dispositif.

3.2 liquide d'extraction: Liquide dont l'activité biologique est étudiée après extraction du dispositif dans celui-ci.

3.3 échantillon: Unité(s) du dispositif introduite(s) dans le véhicule d'extraction.

3.4 témoin: Véhicule d'extraction ne contenant pas l'échantillon sous essai, utilisé à des fins de comparaison avec le liquide d'extraction.

3.5 toxicité systémique: Toxicité impliquant l'ensemble de l'organisme.

3.6 toxicité aiguë: Effets négatifs observés dans les 24 h qui suivent l'administration d'un échantillon à dose unique ou multiple.

3.7 toxicité subaiguë: Effets négatifs observés pendant une période comprise entre 14 jours et 28 jours après l'administration quotidienne d'une dose unique ou de doses multiples d'un échantillon d'essai.

3.8 toxicité subchronique: Effets négatifs observés après l'administration quotidienne d'une dose unique ou de doses multiples d'un échantillon d'essai, effectuée pendant une partie de la vie (habituellement 90 jours, mais n'excédant pas 10 % de la durée de vie).

3.9 échantillon d'essai: Dispositif ou extrait de dispositif utilisé pour les essais de toxicité systémique.

4 Prescriptions et recommandations relatives à l'échantillon d'essai

4.1 Généralités

Le patient peut être exposé dans différentes conditions ou à des états divers du dispositif. Les échantillons d'essai doivent être sélectionnés essentiellement dans les conditions normales d'utilisation. Si des déviations sont nécessaires, elles doivent être mentionnées dans le rapport d'essai, ainsi que leur justification.

Il convient que l'essai soit effectué sur le produit final et/ou sur des échantillons de composants représentatifs du produit final ou des matériaux. Dans certains cas, il peut être conseillé de tester également les composants individuels séparément ou immédiatement après l'assemblage du produit final.

4.2 Utilisation d'un moule

Si un moule est utilisé pour la préparation des échantillons, il ne doit pas interagir avec le matériau de l'échantillon ni influencer ce dernier négativement. Le cas échéant, il convient d'utiliser un agent d'isolation approprié.

4.3 Matériaux polis

Si le dispositif final est habituellement poli, la surface de l'échantillon doit être traitée. L'agent de polissage doit être enlevé soigneusement et complètement. Les arêtes vives doivent être arrondies de manière appropriée pour l'application.

4.4 Conditions de production

Le composant ou le dispositif utilisé lors de la préparation des échantillons doit être exposé aux mêmes conditions et substances que celles qu'il rencontrerait pendant la production, telles que lors du lavage, de l'emballage et de la stérilisation.

4.5 Stérilisation

Les dispositifs prévus pour la stérilisation doivent être utilisés après la stérilisation au moyen des méthodes prévues.

4.6 État physique de l'échantillon

4.6.1 Les matériaux qui sont conducteurs en application directe (par exemple un liquide, une pâte ou un gel) peuvent être essayés sans modification pour les voies orale et cutanée.

4.6.2 Les poudres (par exemple les produits classés comme hyperabsorbants) peuvent être essayés par dépôt direct ou après réalisation d'une pâte dans un solvant ou un dispersant liquide approprié, puis par application.

4.6.3 Les liquides peuvent être essayés par dépôt direct ou après dilution.

Pour les matériaux liquides tels que les sprays ou les encres qui seront utilisés par l'utilisateur final sous une forme asséchée, des couches minces sont préparées sur des lamelles de verre, séchées puis extraites.

4.6.4 Les matières solides peuvent être utilisées directement sur la peau. Si cela est jugé nécessaire, le solide peut être pulvérisé ou humidifié suffisamment à l'eau ou à l'aide d'un véhicule non irritant approprié, de façon à assurer un bon contact avec les tissus. Les solvants appropriés sont énumérés en 5.4.

5 Méthode d'extraction à partir de dispositifs médicaux

5.1 Étude raisonnée

5.1.1 La méthode suivante esquisse la base de l'obtention d'extraits à partir de dispositifs médicaux, en vue de leur essai. Cette méthode peut compléter, mais ne remplace pas, les méthodes contenues dans des protocoles d'étude spécifiques.

5.1.2 Les méthodes d'extraction peuvent avoir tendance à exagérer les conditions d'utilisation clinique, de manière à définir le risque toxicologique potentiel sans provoquer de modifications significatives, telles que la solidification et la fusion, dans les constituants du matériau qui ne seraient pas expérimentés dans la pratique réelle. De manière alternative, si les paramètres d'exposition clinique et le traitement commercial réel du produit sont bien définis, il peut être plus approprié, pour l'essai du produit, de simuler la durée et la température d'exposition pendant l'utilisation.

5.2 Préparation de l'échantillon

L'échantillon peut être préparé en le subdivisant en portions; il peut être également essayé comme une entité totale, si cela est approprié.

Pour les matériaux qui ne peuvent être subdivisés sans perte de leur caractère d'échantillon, de leur identité ou de leur intégrité, et pour lesquels le volume calculé du solvant d'extraction ne couvre pas la totalité de l'échantillon (c'est-à-dire les dispositifs complexes, les objets métalliques, les intérieurs de sacs, etc.), utiliser la quantité minimale de véhicule d'extraction couvrant les surfaces d'essai. Si les dispositifs individuels sont petits, il peut être nécessaire d'extraire plusieurs unités de manière à fournir une

quantité suffisante d'échantillon pour l'essai requis. Selon le type d'échantillon, désigner soit la masse (à 0,1 g près), soit l'aire de la surface exposée (à 1 cm² près) extraite. Enregistrer le volume de l'extrait.

5.3 Prescriptions de l'échantillon

5.3.1 Le rapport recommandé de l'aire de la surface de l'échantillon au volume du véhicule d'extraction est donné dans le tableau 1. Dans de nombreux cas, toutefois, d'autres rapports peuvent se révéler appropriés.

NOTE 1 Des explications complémentaires sont données dans l'ISO 10993-12.

Tableau 1

Forme de surface de matériaux	Épaisseur mm	Rapport: surface/véhicule d'extraction
a) Film ou feuille (libre ou déposé sur des lamelles de verre)	< 0,5	6 cm ² /ml ¹⁾
	0,5 à 1	3 cm ² /3ml ¹⁾
b) Tube	< 0,5 (paroi)	6 cm ² /ml ²⁾
	0,5 à 1 (paroi)	3 cm ² /ml ²⁾
c) Plaquettes, tubes et articles moulés	> 1	3 cm ² /ml ³⁾
d) Formes irrégulières (poudres, pastilles, etc.)	—	échantillon de 0,2 g/ml

1) Les deux faces combinées.
2) Somme des surfaces internes et externes.
3) Combinaison de toutes les surfaces exposées.

5.3.2 Les échantillons doivent avoir des dimensions qui leur permettent de s'insérer de manière appropriée dans le récipient d'extraction, et toute leur surface doit être totalement couverte par le véhicule d'extraction.

5.3.3 La majorité des dispositifs sont fournis stériles et/ou emballés proprement. Des manipulations supplémentaires et une exposition aux températures de séchage ne sont généralement pas garanties et peuvent en fait, avoir une influence négative sur le résultat de certaines études.

5.3.4 Mettre en œuvre les procédures de rinçage et de séchage, quand l'échantillon à extraire ne semble pas exempt de contaminants de surface ou si c'est par ailleurs nécessaire. Rincer le matériau avec de l'eau purifiée ou de l'eau pour injection. Répéter le